


جز نام تو نیست بر زبانم
ای یاد تو مونس روانم

فارماکولوژی دامپزشکی

دستگاه اعصاب خودمختار
فارماکولوژی کولینرژیک



دکتر گودرز صادقی
استاد فارماکولوژی

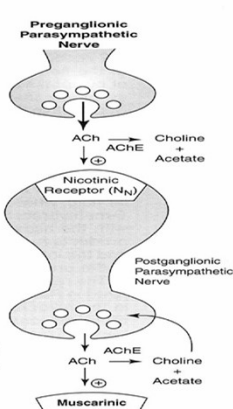
دانشگاه دامپزشکی

مقدمه - ۱

- داروهای کولینرژیک:
 - تحریک یا مهار سلولهای موثری تعصیب شده به وسیله نورونهای پس عقده ای پاراسمپاتیک
 - داروهای کولینرژیک مقلد عمل استیل کولین:
 - عوامل پاراسمپاتومیمتیک (کولینومیمتیک)
 - نحوه عمل عوامل پاراسمپاتومیمتیک:
 - فعال کردن مستقیم گیرنده های کولینرژیک (آگونیست مستقیم)
 - ممانعت از شکسته شدن ACh (عوامل غیرمستقیم)

مقدمه - ۲

A Cholinergic Pharmacology



Indirect-Acting Nicotinic Muscarinic Agonists
AChE Inhibitors
Edrophonium
Neostigmine
Pyridostigmine
Echothiophate
Organophosphates
Carbamates

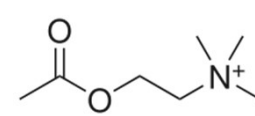
Direct-Acting Nicotinic Agonist
Nicotine
Carbachol

Direct-Acting Muscarinic Agonists
Bethanechol
Pilocarpine

Direct-Acting Muscarinic Antagonists
Atropine
Glycopyrrolate
Ipratropium
Proprantheline
Tropicamide

اعمال و اثرات استیل کولین - ۱

- ماهیچه اسکلتی:
 - انقباض در عضلات ارادی (بی ربط به سیستم اتونومیک)
- گانگلیونهای اتونومیک:
 - تحریک کلیه گانگلیونها
 - در نتیجه: تحریک کلیه بخشهای سیستمهای سمپاتیک و پاراسمپاتیک
- غدد اشکی:
 - افزایش ترشح اشک
- چشم:
 - انقباض ماهیچه حلقوی عنبیه
 - میوزیس
 - تسهیل خروج مایع زلالیه و در نتیجه کاهش فشار داخل چشم



اعمال و اثرات استیل کولین - ۲

- غدد بزاقی:
 - افزایش ترشحات آبکی
- قلب:
 - کاهش قدرت انقباضی
 - کاهش تعداد ضربان
 - کاهش سرعت هدایت الکتریکی
- عروق خونی:
 - فاقد اعصاب پاراسمپاتیک هستند (عدم تاثیر استیل کولین درونزاد)
 - در صورت تجویز آنالوگهای استیل کولین:
 - گشاد شدن عروق خونی و در نتیجه هیپوتانسیون

اعمال و اثرات استیل کولین - ۳

- پانکراس:
 - افزایش ترشح آنزیمهای گوارشی
- دستگاه معدی روده ای:
 - افزایش ترشح اسید معده
 - افزایش ترشحات موکوسی در روده
 - افزایش حرکات پیش برنده در روده ها
- مثانه:
 - افزایش تون ماهیچه بدنه (دتروزور) و تسهیل و تشدید خروج ادرار

آگونیستهای مستقیم العمل کولینرژیک - ۱

- آگونیستهای مستقیم العمل کولینرژیک
 - استیل کولین
 - استرهای سنتتیک کولین
 - آلکالوئیدهای با منشا طبیعی و مشابهین سنتتیک آنها
- استیل کولین:
 - فاقد کاربرد درمانی به علت:
 - اختصاصی نبودن اعمال آن
 - تخریب سریع توسط AChE و کولین استراز پلاسمایی
- استرهای کولین: سنتتیک، مقاومتر در مقابل تخریب آنزیمی

آگونیستهای مستقیم العمل کولینرژیک - ۲

- استرهای کولین:
 - متاکولین:
 - آنالوگ بتا-متیل کولین
 - شکسته شدن توسط AChE ولی مقاوم به کولین استراز پلاسمایی
 - کارباکول
 - استر کاربامیل کولین
 - مقاوم در برابر شکست آنزیمی
 - غیر انتخابی
 - بتانکول
 - استر بتا-متیل کاربامیل کولین
 - مقاوم در برابر شکست آنزیمی

آگونیستهای مستقیم العمل کولینرژیک - ۳

- بتانکول:
 - ترجیحا موثر بر گیرنده های موسکارینی
 - تا حدودی انتخابی برای ماهیچه صاف مثانه و GI
 - کاربردهای بالینی (بخش B):
 - تقویت انقباض ماهیچه دتروزور مثانه
 - درمان احتباس ادرار (مشروط به عدم انسداد)
 - تقویت حرکات GI
 - درمان انباشتگی شکمه، کولون و...

آگونیستهای مستقیم العمل کولینرژیک - ۴

- آلکالوئیدهای طبیعی پاراسمپاتومیمتیک:
 - پیلوکارپین
 - موسکارین
 - عمدتا موثر بر گیرنده های موسکارینی
 - آرکولین
 - دارای اثرات موسکارینی و نیکوتینی

آگونیستهای مستقیم العمل کولینرژیک - ۵

- پیلوکارپین:
 - اثر غالب بر گیرنده های موسکارینی
 - تا حدودی انتخابی برای غدد عرق
 - کاربردهای بالینی:
 - عامل میوتیک موضعی
 - درمان گلوکوم با زاویه بسته
 - افزایش دادن اشک در سندرمهای خشکی چشم
 - دیس اتونومی گربه

آگونیستهای مستقیم العمل کولینرژیک - ۶

Drug Group	Drug	Receptor	Clinical Use
Agonists			
Direct-Acting	Bethanechol	M	Bladder + gastrointestinal smooth muscle contraction
	Pilocarpine	M	Topical in eye for miosis and stimulation of lacrimal gland secretion

عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۱

- عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم:
- مهار AChE و در نتیجه ممانعت از شکسته شدن ACh در شکاف سیناپسی
- افزایش غلظت ACh در محل گیرنده های کولینرژیک
- طبقه بندی مهارکننده های AChE
- مهارکننده های برگشت پذیر
- مهارکننده های کاربامیله کننده آنزیم
- مهارکننده فسفریله کننده آنزیم
- نتیجه عمل: اثرات موسکارینی، اثرات نیکوتینی یا هر دو

**عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۲**

- عوامل برگشت پذیر:
- ادرونیوم:
● تنها عضو گروه با کاربرد بالینی
● اتصال مستقیم به مرکز فعال آنزیم
● طول اثر کوتاه (۱۰-۵ دقیقه) - علت: برگشت پذیری + دفع کلیوی سریع
● کاربرد بالینی در دامپزشکی: عامل کمکی برای تشخیص میاستنی گراویس
- توضیحاتی در مورد بیماری میاستنی گراویس

عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۳

- عوامل کربامیله کننده:
- ترکیبات آمونیوم چهارتایی (مثل ادرونیوم)
- دارای پل استری کاربامیل که توسط آنزیم هیدرولیز میشود و خود آنزیم کاربامیله میشود.
- این فرم آنزیم در مقابل هیدرولیز خیلی مقاومتر از فرم استیله آن است (نیمه عمر ۳۰ دقیقه در مقایسه با ۱ دقیقه)
- به دام افتادن آنزیم به شکل کربامیله از هیدرولیز ACh باز هم بیشتر جلوگیری میکنند.
- داروها: فیزوستیگمین و نئوستیگمین

عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۴

- کاربردهای بالینی فیزوستیگمین:
- عامل میوتیک موضعی - قطره چشمی
● برای کاهش دادن فشار داخل چشمی در گلوکوم
- کاربردهای بالینی نئوستیگمین:
- درمان میاستنی گراویس در سگها و گربه ها
- کمک برای درمان آتونی GI در اسبها یا آتونی شکمبه در گاوها
- برطرف کردن عمل عوامل مسدد عصبی-عضلانی غیردپولاریزان

عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۶

- اثرات اوردوز نئوستیگمین یا پیریدوستیگمین:
 - بحران کولینرژیک نیکوتینی/موسکارینی با علائم زیر:
 - علائم معدی-روده ای
 - تهوع، استفراغ، اسهال
 - علائم تنفسی
 - افزایش ترشحات، برونکواسپاسم، فلج تنفسی
 - علائم چشمی:
 - میوزیس، تاری دید
 - اثرات قلبی-عروقی:
 - برادیکاردی یا تاکیکاردی، هیپوتانسیون، ایست قلبی
 - ضعف عضلانی

عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۵

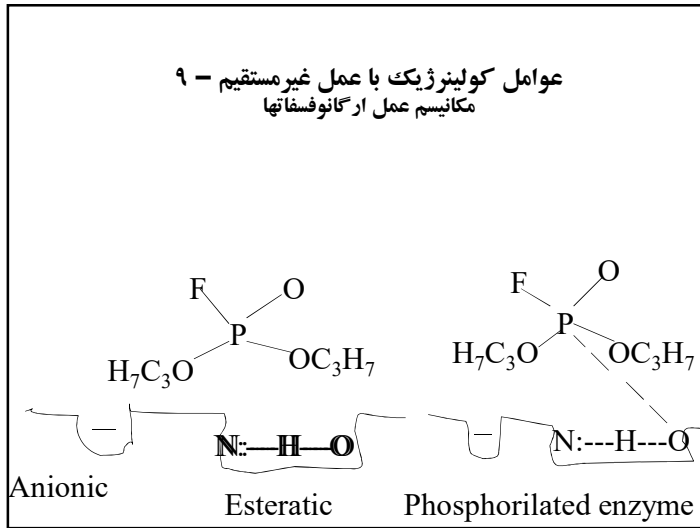
- نئوستیگمین:
 - جذب ناچیز از راه خوراکی
 - ترجیحاً: تزریق برای اثرات سیستمیک (SC یا IM)
 - متابولیسم کبدی و دفع ادراری
- پیریدوستیگمین:
 - شباهت ساختمانی و عملکردی با نئوستیگمین
 - جذب کم از راه خوراکی (با این حال از راه خوراکی تجویز میشود)
 - کاربرد بالینی: درمان میاستنی گراویس
 - شروع اثر: یک ساعت پس از تجویز
 - فارماکوکینتیک: متابولیسم کبدی و دفع ادراری

عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۸

- ارگانوفسفاتها:
 - گروه بزرگی از مواد شیمیایی با اثر مهار برگشت ناپذیر بر AChE
 - بعنوان سوبسترا عمل میکنند و موجب فسفریلاسیون شدیداً پایدار آنزیم میشوند.
 - انواع ارگانوفسفاتها:
 - گازهای اعصاب:
 - سارین و سومان
 - حشره کشهای ارگانوفسفاره:
 - پاراثیون، فنتیون، دیازینون، مالاتیون و...
 - داروهای درمانی:
 - اکوتیوفات
 - دی ایزو پروپیل فلورو فسفات (DFP)
 - کاربرد بالینی هر دو دارو: به صورت قطره چشمی در درمان گلوکوم

عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۷

- کارباریل:
 - مکانیسم عمل:
 - مهار AChE به روش مشابه نئوستیگمین و پیریدوستیگمین
 - کاربرد بالینی:
 - استفاده سطحی برای کنترل انگلهای خارجی
 - فارماکوکینتیک:
 - عدم جذب از راه پوست مشروط به استفاده از دوز مناسب



عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۱۰

● درمان مسمومیت با ارگانوفسفاتها:
- آنتی دوت: عوامل آزادکننده AChE
● پرایدوکسایم (2-PAM)
- مکانیسم عمل: شکستن مولکول ارگانوفسفره متصل شده به آنزیم

عوامل کولینرژیک با عمل غیرمستقیم - ۱۱

Indirect-Acting AChE Inhibitors	Edrophonium	M + N	Diagnosis of myasthenia gravis (MG)
	Neostigmine	M + N	Treatment of MG
			Stimulation of gastrointestinal motility
	Pyridostigmine	M + N	Treatment of MG
	Echothiophate	M + N	Topical in eye for miosis
	Organophosphates/ Carbamates	M + N	Topical antiparasitics

چکیده ای از آگونیست های کولینرژیک

TABLE 5-3
Cholinergic (Parasympathomimetic) Agents

	<u>Classification</u>	<u>Drug Name</u>	<u>Therapeutic Use</u>	
Direct acting	Choline esters	Bethanechol (Urecholine)	Urinary retention	
	Other	Pilocarpine (Isopto Carpine)	Glaucoma	
	Other	Pilocarpine (Salagen)	Xerostomia	
Indirect acting	Reversible agents	Physostigmine (Antilirium)	Some drug overdoses	
		Neostigmine (Prostigmin)	Myasthenia gravis, reversible	
		Pyridostigmine (Mestinon)	nondepolarizing muscle relaxants	
		Irreversible organophosphates	Malathion, parathion	Agricultural insecticides
		Sarin (GB) Tabun	"Nerve gases," chemical warfare	

عوامل آنتی کولینرژیک - ۱

- تعریف: داروهایی که عمل ACh بر گیرنده های آن را مهار میکنند (بخش A).
- نام دیگر: عوامل پاراسمپاتولیتیک
- مکانیسم عمل: اتصال به گیرنده های موسکارینی
- عوامل طبیعی (از گیاهان بلادونا):
 - آتروپین
 - اسکوپولامین

عوامل آنتی کولینرژیک - ۲

- اسکوپولامین
- اثرات غالب در CNS در دوزهای پایین
- مکانیسم اثر مرکزی: احتمالاً مهار نوروترانسمیشن کولینرژیک در سیستم وسیتیولار
- کاربرد: درمان بیماری حرکت (ماشین رفتگی)

عوامل آنتی کولینرژیک - ۳

- کاربردهای بالینی آتروپین (بخش B):
 - کاهش دادن ترشحات تنفسی و بزاقی در طول بیهوشی عمومی
 - ایجاد سیکلپلژی و میدریاز با تجویز سطحی در چشم
 - درمان اوردوز عوامل آنتی کولین استراز (به عنوان آنتی دوت)
 - گشاد کردن مجاری هوایی بزرگ
 - درمان اختلالات هدایتی در قلب (مرتبط با افزایش تون واگ)
 - برادیکاردی سینوسی، ایست سینواتریال، بلوک ناکامل AV
- مسمومیت با آتروپین:
 - ورود در CNS در دوزهای بالا
 - ایجاد خواب آلودگی، هیجان، آنکسی، تشنج
- فارماکوکینتیک آتروپین:
 - متابولیسم کبدی و دفع ادراری



عوامل آنتی کولینرژیک - ۴

- پروپانتلین:
 - اثرات مشابه آتروپین ولی عدم ورود به CNS
 - کاربرد بالینی:
 - دامپهای کوچک: کاهش دادن اسپاسم عضلات صاف روده و مثانه و درمان برادیکاردی
 - اسبها: کاهش دادن پرستالسیس کولون برای تسهیل معاینه کولون
 - فارماکوکینتیک:
 - متابولیسم در کبد و دستگاه معدی-روده ای
 - دفع: از راه ادرار (متابولیت‌های غیرفعال)
 - هیوسین بوتیل -آن- پروماید:
 - مناسب برای رفع اسپاسم در دستگاه معدی-روده ای

عوامل آنتی کولینرژیک - ۵

- گلیکوپیرولات و گلیکوپیرونیوم:
 - سنتتیک، عدم ورود به CNS
 - کاربرد بالینی: در سگ و گربه در پیش بیهوشی برای کنترل ترشحات تنفسی
 - فارماکوکینتیک: عمدتاً به صورت تغییر نیافته همراه با ادرار و مدفوع دفع میشود.
- ایپراتروپیوم:
 - ترکیب آمونیوم چهار تایی
 - کاربرد درمانی: به صورت آئروسول استنشاقی در اسپهها برای ایجاد برونکودیلاتاسیون
 - در این راه اثرات مجدد به دستگاه تنفس است.
- تروپیکاماید و سیکلوپنتولات:
 - طول اثر کمتر از آتروپین
 - کاربرد بالینی: به صورت قطره چشمی برای ایجاد میدریاز (در افتالمولوژی)

عوامل آنتی کولینرژیک - ۶

Drug Group	Drug	Receptor	Clinical Use
Antagonists	Atropine	M	Systemic: Control salivary and respiratory secretions during anesthesia; Antidote for organophosphate intoxication Treat bradyarrhythmias Topically in eye for long-acting mydriasis and cycloplegia
	Glycopyrrolate	M	Systemic: Control respiratory and salivary secretions during anesthesia
	Ipratropium	M	Inhalation, bronchodilation
	Propantheline	M	Systemic: Treat bradyarrhythmias and decrease gastrointestinal and bladder smooth muscle spasm
	Tropicamide	M	Topically in eye as short-acting mydriatic

Home Page

<http://www.gsadeghi.ir>

پست الکترونیکی

gsadeghi@ut.ac.ir

خدايا چنان کن سرانجام کار تو خشنود باشی و ما رستگار